

Vaccination mot bältros

Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

ISBN 978-91-7555-244-6
Artikelnummer 2014-11-25

Publicerad www.socialstyrelsen.se, november 2014

Ändring har gjorts på sidan 19, avseende avtagande av effekten av vaccination för bältrosassocierad smärta (BOI) och incidens av bältros samt postherpetisk neuralgi (PHN). 30 januari 2015.

Förord

Ett vaccin mot bältros och därmed associerad postherpetisk neuralgi, Zostavax, godkändes i EU 2006 och blev tillgängligt i Sverige hösten 2013.

Efter önskemål från vården har Socialstyrelsen i samverkan med Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket initierat denna vägledning, som har baserats på tillgänglig dokumentation.

Huvudsyftet är att ge en översiktlig kunskap om vaccinet och vaccinationer och ge en vägledning till hälso- och sjukvården och särskilt läkare vid bedömning av behovet av vaccination mot bältros.

Agneta Holmström
Tf. avdelningschef
Avdelningen för kunskapsstyrning

Innehåll

Förord	3
Förkortningar.....	6
Sammanfattning	7
Bakgrund	8
Klinik.....	9
Antiviral behandling av varicella zostervirus	10
Epidemiologi.....	11
Sjukdomsbörda	12
Bältros.....	12
Postherpetisk neuralgi.....	12
Sjukhusvård relaterad till bältros	13
Mortalitet	14
Riskfaktorer för bältros	15
VZV-infektion.....	15
Ålder.....	15
Kön	15
Ärftlighet	15
Andra sjukdomar	15
Vaccin mot bältros och bältrosassocierad postherpetisk neuralgi.....	16
Vaccinet Zostavax	16
Klinisk effekt, effektivitet och immunogenicitet för Zostavax.....	17
Biverkningar och säkerhet för Zostavax	23
Vilka rekommendationer finns det för vaccination med Zostavax?	25
Immunsupprimerade patienter	25
Kan Zostavax ges samtidigt som andra vacciner?	25
Hur gör man i andra länder?	25
Framtiden	27
Zostavax	27
Vaccin under utveckling	27
Referenser	28

Förkortningar

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (rådgivande vaccinexpertkommitté i USA)
BOI	<i>burden of illness</i> , mått på incidens, svårighetsgrad och varaktighet av akut och kronisk smärta i de kliniska studierna av vaccin mot bältros
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i> i USA (amerikanska smittskyddsmyndigheten)
LTSP	<i>Long-Term Persistence Study</i> , klinisk studie uppföljning 7–10 år
PHN	postherpetisk neuralgi
SPS	<i>Shingles Prevention Study</i> , klinisk studie för individer över 60 år
STPS	<i>Short-Term Persistence Study</i> , klinisk studie uppföljning 4–7 år
VZV	varicella zoster-virus
ZEST	<i>Zostavax Efficacy and Safety Study</i> studie för individer mellan 50 och 59 år

Sammanfattning

Socialstyrelsens slutsats är att ett ställningstagande om att vaccinera med Zostavax för att förebygga bältros och bältrosassocierad postherpetisk neuralgi, samt lämplig tidpunkt för vaccinationen, bör ske efter en individuell bedömning med beaktande av:

- vaccinets indikation och kontraindikationer
- den ökande risken för bältros och postherpetisk neuralgi med ökande ålder
- individuella riskfaktorer utöver ålder för att utveckla bältros och dess komplikationer
- den avtagande effekten av vaccination över tid och möjligen även sämre effekt av vaccination vid högre ålder.

Risk att få bältros

Bältros orsakas av varicella zoster-virus och beror på reaktivering av virus efter en tidigare genomgången vattkoppsinfektion. I Sverige drabbas årligen cirka 30 000 personer av bältros, varav cirka 10 procent får postherpetisk neuralgi (PHN) med svår smärta, som kvarstår mer än tre månader.

Risken att få bältros, liksom påföljande komplikationer, ökar med stigande ålder, liksom behovet av sjukhusvård. Ungefär en av fyra beräknas få bältros någon gång i livet, men efter 85 års ålder har mer än hälften haft bältros.

Andra sjukdomar utgör också en ökad risk att få bältros. Detta gäller bl.a. patienter med sjukdomar som påverkar det cellulära immunförsvaret och patienter med autoimmuna sjukdomar, med eller utan immunsuppressiv behandling,

Vaccin mot bältros

Det finns ett godkänt vaccin mot bältros och PHN, Zostavax. Vaccinet har visats ge skydd både mot bältros och PHN och dessutom reducera sjukdomsbördan genom att minska svårighetsgraden och förkorta tiden för akut och kronisk smärta, när det getts till individer över 50 år. Vaccineffekten hos de äldsta individerna jämfört med de yngre var likvärdig avseende incidens av PHN, men lägre avseende effekt på incidens av bältros.

Biverkningar av vaccinet är vanligen milda och övergående reaktioner vid injektionsstället, medan allvarliga reaktioner är sällsynta.

Kunskapsluckor

Långtidsstudier har påvisat en successivt avtagande skyddseffekt av vaccinet och efter tio år finns det hittills inga data. Effekten av en påfyllnadsdos är inte utvärderad. Därmed är det svårt att bedöma vid vilken ålder vaccinet bör ges för att skydda de som bäst behöver det.

Vaccinets säkerhet och effekt för utvalda grupper med nedsatt immunför-svar, vilka är i störst behov av skydd mot bältros, är bara delvis undersökt.

Bakgrund

Ett vaccin mot bältros och därmed associerad postherpetisk neuralgi, Zostavax, godkändes i EU 2006 och blev tillgängligt i Sverige hösten 2013. Socialstyrelsen fick i samband med detta ett stort antal förfrågningar från professionen och allmänheten om vaccination mot bältros och vilka personer som skulle rekommenderas vaccination. I samråd med Folkhälsomyndigheten och Läkemedelverket beslutade Socialstyrelsen att ta fram en vägledning för vaccination mot bältros. En projektgrupp tillsattes bestående av företrädare för Folkhälsomyndigheten, Läkemedelverket och Sveriges Kommuner och Landsting. En extern expert, Rigmor Thorstensson, anlätades för att ta fram vägledningen.

Projektgruppen beslutade att vägledningen i huvudsak skulle baseras på tillgänglig dokumentation från nationella myndigheter både inom och utanför Sverige, såsom Läkemedelsverket i Sverige och Centers for Disease Control and Prevention i USA, och internationella organisationer som European Medicines Agency och Världshälsorganisationen. Information om pågående studier av bältrosvacciner har även inhämtats från www.clinicaltrials.gov samt Sanofi Pasteur och GlaxoSmithKline

Klinik

Infektion med varicella zoster-virus (VZV), ett alfa herpesvirus, orsakar två olika sjukdomstillstånd. Primärinfektionen ger upphov till vattkoppor (varicella). Efter genomgången primärinfektion kvarstår virus latent i dorsaltrotganglier. Man anser att latent virus reaktiveras och replikerar subkliniskt och dessa episoder ger en boostereffekt på immunsvaret mot VZV. Då immunförsvaret inte förmår undertrycka VZV resulterar virusreakivering och replikering i klinisk bältros (herpes zoster).

Bältros karakteriseras av lokalt uppträdande av vattkoppsutslag i huden. Virus sprids från de dorsala nervrotcellerna via sensoriska nervbanor till respektive dermatom och är i typiska fall ensidigt. Det tidigaste symtomet är smärta motsvarande dermatomets utbredningsområde. Efter 2–3 dygn uppkommer typiska hudförändringar, först som makulopapler som efter några dagar utvecklas till en ansamling blåsor på rodnad botten och via pustelbildning till krustor som faller av efter några veckor. Hela sjukdomsdurationen är i regel 10–15 dagar.

Den vanligaste lokaliseringen av bältros är som ett halvsidigt band på bålen, men kan också drabba ansiktet eller extremiteter. Vid spridning via trigeminusnervens första eller andra gren drabbas ögonområdet, zoster oftalmicus, som i upp till 60 procent av fallen kan resultera i allvarliga komplikationer som synnedsättning och blindhet, konjunktivit, samt keratit. En annan form är zoster oticus, då eruptioner uppträder i hörselgången, på trumhinna, örats yttersida och ibland på gom och gombåge. Angrepp på ansikts- och vestibularisnerven kan tillstöta med förlamning respektive balansrubbnings som följd. Angrepp på olika nerver förekommer särskilt vid kranial zoster, sannolikt sker detta över meninger och centrala nervsystemet (CNS).

Ett av de mest uttalade symtomen på bältros är smärta ("helveteseld") som kan uppstå före och under blåsbildningen och sedan kvarstå under lång tid, upp till månader eller år efter att hudutslagen läkt ut. Smärtan anses bero på inflammation och skada i nerven. Smärtan är ofta mest långvarig hos de som haft svår smärta under den akuta sjukdomsfasen. Den vanligaste komplikationen vid bältros, som framförallt förekommer hos äldre individer över 50 år, är den så kallade postherpetiska neuralgin (PHN). PHN definieras som neuralgisk smärta som kvarstår mer än tre månader efter sjukdomsdebut. Smärtan är av brännande eller molande karaktär och av mild till mycket svår intensitet. Beröringsmärta är vanlig. PHN är svårbehandlad.

Andra komplikationer är sekundär hudinfektion, meningoencefalit och övergående muskelförlamning. Svenska data tyder på att VZV är en vanligare orsak till neurologiska komplikationer än vad som tidigare rapporterats. En studie på patienter i Västra Götalandsregionen visade att VZV var vanligt bland patienter med symtom från CNS och att viruset kan ligga bakom 150–200 fall av infektion i hjärnan varje år i Sverige [1]. Encefalit och myelit är sällsynta tillstånd av varierande svårighetsgrad som kan orsaka dödsfall och ge bestående men. Infektionen är ofta en vaskulopati, där VZV kan påvisas i artärer i hjärnan och det är ökad risk för stroke inom sex månader efter

en episod av bältros [2]. En annan fruktad komplikation är nekrotiserande vaskulit, som har dålig prognos.

Bältros hos immunsupprimerade individer kan ge en mer svårartad bild. Spridning kan ske utanför det ursprungliga hudområdet och en generaliserad zoster kan uppträda. En disseminerad zoster ger ofta komplikationer, men är sällan dödlig. Zoster hos patienter med maligna lymfoproliferativa sjukdomar innebär risk för angrepp på inre organ med exempelvis VZV-pneumonit och hepatit som följd.

Antiviral behandling av varicella zostervirus

Enligt LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendationer bör alla patienter över 50 år erbjudas antiviral behandling vid bältros [3]. Tidig behandling, inom 72 timmar från debut av utslagen, kan reducera den akuta smärtan och ge 2–3 dagars snabbare utläkning, men har ingen säker effekt på PHN. Rekommenderad behandling är famciklovir, valaciklovir eller aciklovir [3].

Epidemiologi

Bältros drabbar enbart personer som tidigare haft primärinfektion med VZV. Incidensen ökar från 0,4–1,6 per 1 000 individer i åldrarna under 20 år till 4,5–11 per 1 000 individer över 80 år med en brytpunkt efter 50 års ålder. Incidensen i olika åldrar är likartad i studier från flera länder och de flesta utvecklade länder rapporterar en ökande incidens av bältros under de senaste decennierna [4].

Anledningen till att bältros ökar med stigande ålder tros vara att det cell-medierade immunsvaret försvagas med åldern. När varicella zoster-virus reaktiveras och ett försvagat immunförsvar inte längre förmår hålla infektionen under kontroll insjuknar man i bältros. Däremot är betydelsen av det humoral immunförsvaret mindre väldefinierad och det finns ingen korrelation mellan insjuknande i bältros och specifika antikropps nivåer.

Livstidsrisken för bältros uppskattas i internationella studier till 23–30 procent i hela populationen [5]. Med andra ord beräknas 1 av 4 individer utveckla bältros under sin livstid och cirka hälften av alla 85-åringar uppskattas ha haft åtminstone en episod med bältros.

I genomsnitt får 10–20 procent av alla patienter med bältros postherpetisk neuralgi, som kvarstår mer än tre månader [6]. Det är vanligare att de äldre patienterna över 70 år får PHN och även vanligare med svårare symtom bland äldre och immunsupprimerade patienter [4, 7].

Sjukdomsbörda

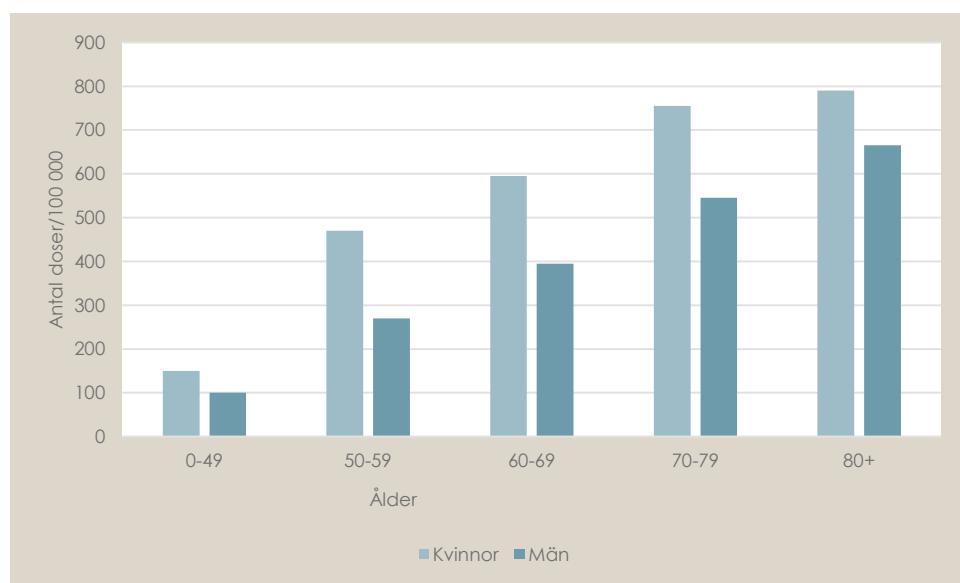
En svensk studie visade att cirka 98 procent av alla barn i åldern 9–12 år har antikroppar mot VZV [8]. Således löper praktiskt taget alla i Sverige risk att utveckla bältros under sitt vuxna liv.

Bältros

Varje år drabbas minst 30 000 personer i Sverige av bältros, varav cirka 20 000 är äldre än 50 år. Liksom i internationella studier ökar antalet fall av bältros med åldern och incidensen är högre bland kvinnor än män.

Baserat på antal förskrivna doser av antivirala läkemedel rekommenderade av Läkemedelsverket för bältros uppskattades incidensen av bältros under åren 2006–2010, se figur 1 [9].

Figur 1. Antal förskrivna doser av antivirala medel för bältros 2006–2010

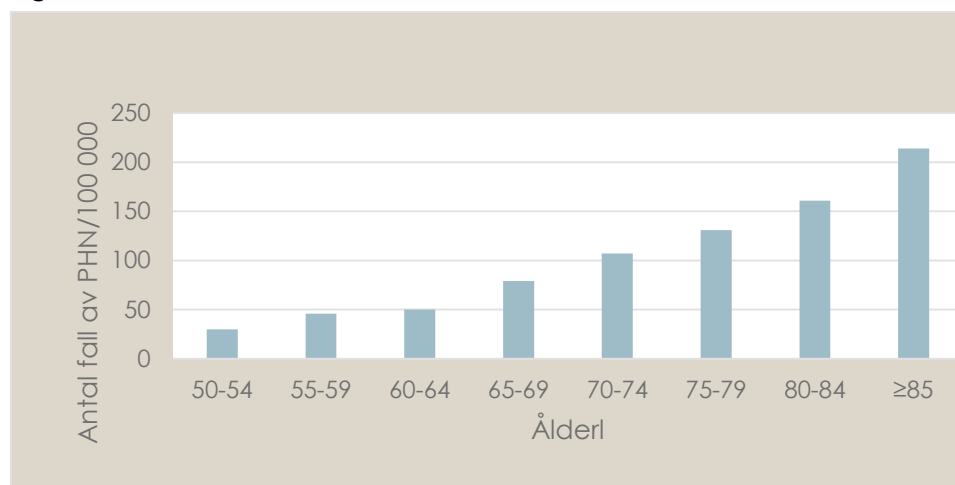


Anpassad från Studahl et al. [9]

Postherpetisk neuralgi

Antalet nya fall av PHN i Sverige uppskattas till cirka 2 500–3 000 fall per år, baserat på data om förskrivning av läkemedel från läkemedelsregistret och utdrag ur patientregistret. Även incidensen av PHN ökar med stigande ålder, se figur 2 på nästa sida.

Figur 2. Incidens av PHN år 2011



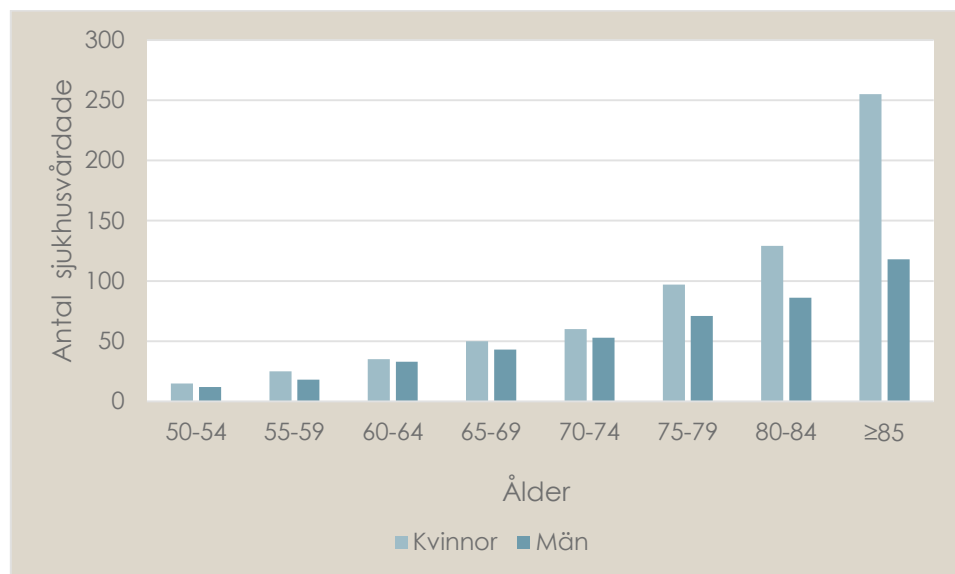
Anpassad från Nilsson et al. [10]

Sjukhusvård relaterad till bältros

I Sverige sjukhusvårdas varje år 600–700 personer till följd av bältros som huvuddiagnos (slutenvårdsregistret, Socialstyrelsen). Inkluderar man patienter med bältros som bidiagnos blir antalet nästan det dubbla, se figur 3. Cirka hälften (500–600 personer) av de som behöver sjukhusvård är över 80 år.

Figur 3. Sjukhusvårdade patienter med bältros som huvud- eller bidiagnos

Årligt genomsnitt 2006–2013



Slutenvårdsregistret, Socialstyrelsen

De vanligaste komplikationerna för sjukhusvårdade patienter med bältros var encefalit, meningit och andra neurologiska komplikationer (totalt 12,2 procent hos kvinnor och 9,2 procent hos män) och zoster oftalmicus (8,6 procent hos kvinnor och 6,1 procent hos män). Även bakteriella superinfektioner var vanliga. Dissemination sågs hos 2,4 procent av kvinnorna och 2,9 procent av männen [9].

Mortalitet

Bältros registreras i dödsorsaksregistret som primär dödsorsak för cirka 10–15 personer årligen, varav de flesta är kvinnor över 80 år [9].

Riskfaktorer för bältros

VZV-infektion

Bältros kan endast drabba dem som haft vattkoppor, då sjukdomen är ett resultat av en reaktivering av latent virus.

Ålder

Den främsta riskfaktorn för bältros och dess komplikationer är ålder.

Kön

De flesta studier visar en högre incidens av bältros och dess komplikationer hos kvinnor i jämförelse med män, och skillnaden verkar öka med åldern [11].

Ärftlighet

Ett par studier har visat att barn till föräldrar som haft bältros oftare fick bältros jämfört med en kontrollpopulation [12, 13].

Andra sjukdomar

Sjukdomar som nedsätter den cellulära immuniteten är associerade med en ökad risk för bältros [11]. Orsaken kan vara både sjukdomen och dess behandling, eftersom immunsuppressiva läkemedel ökar risken för bältros.

Incidensen av bältros är kraftigt förhöjd hos patienter med hematologiska maligniteter och tumörsjukdomar. Risken att få bältros inom närmaste månaden upp till ett år efter transplantation är också hög – efter stamcellstransplantation 13–55 procent och efter organtransplantation 5–17 procent [11].

Risken att få bältros är förhöjd hos hivinfekterade. Risken är ökad även vid högt antal CD4+ T-celler ($> 750/\mu\text{l}$) [11]. Effektiv långtidsbehandling med antiviral terapi reducerar dock risken för bältros [14].

Autoimmuna sjukdomar som systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom och diabetes utgör också en ökad risk för bältros med 30–70 procent [11, 15]. Patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, kronisk njursjukdom och depression har också rapporterats ha en viss förhöjd risk för bältros [15].

Detta innebär alltså att patienter med flera diagnoser och autoimmuna sjukdomar, vilka behandlas med läkemedel som nedsätter den cellulära immuniteten, har en relativt ökad risk för bältros [15].

Vaccin mot bältros och bältros- associerad postherpetisk neuralgi

För närvarande finns endast ett godkänt vaccin mot bältros och postherpetisk neuralgi (PHN); Zostavax från Merck Sharp & Dohme. Vaccinet godkändes i EU 2006 och var i juni 2014 godkänt i ett 60-tal länder. Vaccinet började marknadsföras i Sverige 2013 och har omfattats av högkostnadsskyddet t.o.m. 31 oktober 2014. I 10–15 länder har nationella vaccinationskommittéer eller motsvarande rekommenderat användning av Zostavax. Hittills är det endast USA, Storbritannien och Grekland, som fattat beslut om införande av vaccination i nationella program.

I USA rekommenderar den nationella vaccinkommittén (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) sedan 2006 allmän vaccination från 60 års ålder [11]. Vaccinationstäckningen var ca 20 procent år 2012 [16].

Storbritannien införde Zostavax i det nationella vaccinationsprogrammet fr.o.m. hösten 2013 efter rekommendation från den nationella vaccinkommittén (Joint Committee on Vaccination and Immunization). Vaccinet rekommenderas till alla i åldersgruppen 70 år med catch-up mellan 71 och 79 års ålder. På 10 månader har man i Storbritannien vaccinerat 60 procent av alla 70-åringar och 58 procent av de som är 79 år.

I Grekland har de infört vaccination med statlig finansiering från 60 års ålder.

Totalt har mer än 21 miljoner doser av Zostavax förskrivits i hela världen (mars 2014), varav cirka 15 000 doser i Sverige (augusti 2014).

Vaccinet Zostavax

Vad innehåller Zostavax?

Zostavax är ett levande försvagat vaccin mot bältros och PHN. Vaccinet innehåller samma virusstam (Oka/Merck), som används i varicellavaccin för barn, men dosen är ca 14 gånger högre.

Hur administreras Zostavax?

Zostavax ges som en singeldos (0,65 ml) subkutant helst i deltoideusområdet.

Terapeutisk indikation

Zostavax är indicerat för prevention av bältros och bältrosassocierad postherpetisk neuralgi hos personer 50 år eller äldre.

Kontraindikationer enligt nuvarande produktresumé

Eftersom Zostavax är ett levande försvagat vaccin ska det inte användas av personer som

- har primära eller förvärvade immunbristtillstånd såsom
 - akut och kronisk leukemi
 - andra sjukdomar som påverkar benmärgen eller lymfsystemet

- lymfom
- immunbrist på grund av hiv/aids
- cellulär immunbrist
- behandlas med immunsuppressiv terapi inklusive kortikosteroider i hög dos (daglig dos motsvarande mer än 20 mg prednison), men Zostavax är inte kontraindicerat för personer som får låga doser av kortikosteroider systemiskt eller som får topiska/inhalerade kortikosteroider eller till patienter som får kortikosteroider som ersättningsterapi, exempelvis för binjurensvikt
- har aktiv obehandlad tuberkulos
- är gravida (graviditet ska undvikas i en månad efter vaccination)
- har känd överkänslighet mot någon substans i vaccinet inklusive gelatin (hjälpämne) och neomycin (restspårmängd).

Klinisk effekt, effektivitet och immunogenicitet för Zostavax

Zostavax har studerats i två stora fas III-studier med över 60 000 deltagare. I *Shingles Prevention Study* (SPS) var deltagarna 60 år eller äldre och i *Zostavax Efficacy and Safety Study* (ZEST) var deltagarna mellan 50 och 59 år. Personer med immunsuppressiv behandling och individer med primära eller andra immundefekter, liksom neurologiska sjukdomar, multipel skleros, herpes simplexinfektioner och tidigare genomgången bältros fick inte delta i studierna.

Klinisk effekt

Personer i åldern 60 år och äldre

I *Shingles Prevention Study* (SPS) [17] deltog 38 546 vuxna i USA i åldern från 60 år i en åldersstratifierad (60–69 år och 70 år och äldre), dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie där hälften (19 270) fick Zostavax och hälften fick placebo (19 276). Alla deltagare hade haft vattkoppor. Försökspersonerna följdes för bältros i upp till fem år (median uppföljningstid 3,1 år). Effekten i SPS mättes som incidensen av bältros respektive PHN och zosterassocierad smärta. Smärtan mättes enligt ”*Burden of Illness*” (BOI), som är en sammansatt effektvariabel där poäng sattes, som innefattade incidensen, svårighetsgraden och varaktigheten av akut och kronisk zosterassocierad smärta över en uppföljningsperiod efter vaccination på sex månader.

Effekt på bältrosincidensen

Zostavax reducerade signifikant risken för att utveckla bältros ($p < 0,001$) jämfört med placebo. I vaccingruppen inträffade 315 fall av bältros och i placebogruppen 642 fall. Minskningen av bältrosincidens var avsevärt högre i gruppen 60–69 år än hos dem som var 70 år eller äldre (64 respektive 38 procent), se tabell 1. Antalet deltagare över 80 år var för litet för säker bedömning av effekt, men trendlinjen visar en minskning av effekt ner till 18 procent [18].

Effekt på incidensen av postherpetisk neuralgi

Även incidensen av PHN minskade signifikant i gruppen som fått Zostavax jämfört med placebogruppen. I vaccingruppen inträffade 27 fall och i placebogruppen 80 fall av PHN ($p < 0,001$). Effekten på incidensen var likvärdig i de två åldersgrupperna, se tabell 1. Hos vaccinerade personer som utvecklade bältros var risken att senare utveckla PHN 8,6 procent (27/315) medan den i placebogruppen låg på 12,5 procent (80/642). Denna effekt var mer framträdande i gruppen med äldre patienter (70 år och äldre), där risken att utveckla PHN efter bältros var 9,8 procent i vaccingruppen och 18,5 procent i placebogruppen.

Effekt på zosterassocierad smärta

Zostavax reducerade signifikant zoster-BOI. Effekten var mest uttalad i åldersgruppen 60–69 år (65 procent) och något lägre hos äldre försökspersoner (55 procent), se tabell 1.

Med avseende på den akuta smärtan (mellan dag 0 och 30) fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan vaccingruppen och placebogruppen. Däremot reducerade Zostavax signifikant total akut och kronisk associerad smärta jämfört med placebo. Över den 6 månader långa uppföljningsperioden skedde en 22-procentig reduktion ($p=0,008$) i poängen för svårighetsgrad och varaktighet.

Även bland vaccinerade personer som utvecklat PHN reducerade Zostavax signifikant PHN-associerad kronisk smärta jämfört med placebo. Under perioden från 90 dagar efter utslagens debut minskade poängen för svårighetsgrad och varaktighet med 57 procent.

Personer i åldern 50–59 år

I *Zostavax Efficacy and Safety Study* (ZEST) [19] deltog 22 439 vuxna i åldern 50–59 år i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie där hälften (11 211) fick Zostavax och hälften fick placebo (11 228). Alla deltagare hade haft vattkoppor. Försökspersonerna följdes för bältros i upp till två år (median uppföljningstid 1,3 år).

Av de som fick Zostavax utvecklade 30 personer bältros, medan 99 personer i placebogruppen fick bältros. Zostavax minskade således incidensen av bältros med 70 procent, se tabell 1.

Tabell 1. Effekt av Zostavax jämfört med placebo (0–4,9 år)

Vaccinets effekt = relativ reduktion av zosterincidens, PHN-incidens och BOI-poäng i vaccingruppen jämfört med placebogruppen. * Endast akut smärta undersökt upp till 42 dagar i åldersgruppen 50–59 år.

	Vaccinets effekt (%) (95 % CI)		
	Incidens av bältros	Incidens av PHN	Zoster-smärta BOI
50–59 år	70 (54; 81)	Ej utvärderat	73 (53; 85)*
60–69 år	64 (56; 71)	66 (20; 87)	65 (52; 76)
≥ 70 år	38 (25; 48)	67 (43; 81)	55 (40; 67)
Fördjupad analys av ≥ 70 år [18]			
70–79 år	41 (28; 52)	74 (49; 87)	59 (43; 71)
>80	18 (-29; 48)	40 (<0; 68)	38 (<0; 67)

Läkemedelsverkets Zostavax monografi

Hur länge kvarstår effekten av Zostavax?

I en uppföljning upp till fem år har vaccinet högst effekt mot bältros hos de som är 50–59 år och lägst hos de som är över 70 år, se tabell 1. När det gäller korttidseffekten mot PHN, så är den lika för åldrarna 60–69 år och 70–79 år och förefaller ligga på ca 40 procent även hos de som är över 80 år [18].

Hittills finns endast rapporterade uppföljningsdata upp till 10 år efter de kliniska studierna SPS, SPTS och LTPS. 7 320 vaccinerade deltagare från SPS-studien följdes upp i 4–7 år i den så kallade *Short-Term Persistence Study* (STPS) och ytterligare 6 867 deltagare från SPS-studien följdes upp i 7–10 år efter vaccination i den så kallade *Long-Term Persistence Study* (LTPS). Genomsnittlig ålder vid inklusion var 73 år i STPS och 74 år i LTPS.

Vid jämförelse av resultaten i den ursprungliga SPS-studien med uppföljningsstudierna noteras en avtagande skyddseffekt av Zostavax på bältrosincidens, PHN-incidens och effekt på ”Burden of Illness”, se tabell 2. Det är värt att notera att långtidsuppföljningen upp till 10 år saknar en placebo-grupp, varför effekten beräknats baserat på tidigare placebo-grupp, vilket ger en osäkerhet i bedömningen av effekt.

Mer detaljerade analyser av effekten per år efter vaccination visar att effekten avtar gradvis och är signifikant över noll för bältrosassocierad smärta (BOI) upp till 10 år och incidens av bältros upp till 8 år. Även för PHN avtog effekten över tid men exakt duration kan man ej uttala sig om då antalet patienter var för litet för att göra en säker bedömning efter två år [20].

Minskningen i effekt antas i huvudsak bero på avtagande effekt av vaccinet, men kan delvis bero på att individernas immunsystem försvagas med åldern.

Tabell 2. Effekt av Zostavax i SPS-studien och i uppföljningsstudierna STPS (4–7 år efter vaccination) och LTPS (7–10 år efter vaccination) jämfört med placebo

Vaccinets effekt = relativ reduktion av zosterincidens, PHN-incidens och BOI-poäng i vaccingruppen jämfört med placebo-grupper. En samtidig placebokontroll var inte tillgänglig i LTPS; data användes från tidigare placebobehandlade patienter.

	Vaccinets effekt i SPS % (95 % CI)	Vaccinets effekt i STPS % (95 % CI)	Vaccinets effekt i LTPS % (95 % CI)
Antal vaccinerade Zostavax:placebo	19 270:19 276	7 320:6 950	6 867:0
Medelålder vid inklusion (år)	69,4	73,3	74,5
Zoster-incidens	51 (44; 58)	40 (18; 56)	21 (11; 30)
PHN-incidens	66 (48; 79)	60 (-10; 87)	35 (9; 56)
Zostersmärta BOI-poäng	61 (51; 69)	50 (14; 71)	37 (27; 46)

Läkemedelsverket Zostavax monografi

Immunogenicitet

Immunsvaret efter vaccination utvärderades i en representativ subgrupp av deltagare (n=1 395) i *Shingles Prevention Study* (SPS). Zostavax framkallade signifikant högre VZV-specifika antikroppssvar och T-cellssvar mätt som interferon (IFN)- γ -producerande celler vid sex veckor efter vaccination jämfört med placebo, se tabell 3.

I en direkt jämförelse av antikroppssvaren mellan deltagare 60 år eller äldre i SPS och 50–59 år i ZEST-studien visades att antikroppsnivåerna var obetydligt högre i den yngre gruppen fyra veckor efter vaccination (1,13; 95 procent konfidensintervall 1,02–1,25) [21].

Tabell. 3. Antikroppssvar (gpELISA) och T-cellssvar (IFN- γ ELISpot) i SPS

GMT = Geometrisk medeltiter ELISA-enheter/mL

GMC = Geometriskt medelantal celler per miljon mononukleära celler i perifert blod (SFC/10⁶ PBMCs).

	Zostavax		Placebo		Ökning Zosta- vax/placebo (antal ggr) (95 % CI)
	n	GMT	n	GMT	
GMT (gpELISA)	655	479	673	288	1,7 (1,6; 1,8)
Ökning från dag 0 (antal ggr)	655	1,7	673	1,0	1,7 (1,6; 1,8)
	n	GMC	n	GMC	(95 % CI)
GMC (IFN- γ ELISpot)	582	70	611	32	2,2 (1,9; 2,5)
Ökning från dag 0 (antal ggr)	582	2,1	611	0,9	2,2 (1,9; 2,5)

Läkemedelsverkets Zostavax monografi

Studier efter godkännandet av Zostavax

Efter godkännandet av Zostavax har flera studier genomförts för att följa effektiviteten och säkerheten både i immunkompetenta och immunsupprimerade individer.

Immunkompetenta individer

I två retrospektiva populationsbaserade studier från USA har man undersökt användningen av Zostavax i kliniskt bruk och visat på en minskning av incidensen av bältros och påföljande komplikationer.

I den första studien [22] jämfördes 75 761 vaccinerade individer 60 år eller äldre med en åldersmatchad grupp på 227 283 ovaccinerade individer. Mediantiden för uppföljning var 1,6 år. Zostavax reducerade incidensen av bältros med 55 procent och det fanns ingen skillnad mellan olika åldersgrupper från 60 år upp till över 80 år. Antalet fall av zoster oftalmicus minskade (med 63 procent) hos de vaccinerade liksom behovet av sjukhusvård (med 65 procent).

I den andra studien [23] jämfördes vaccinerade individer med ovaccinerade 65 år eller äldre (totalt ca 770 000). Andelen vaccinerade var 3,9 procent. Vaccinet reducerade incidensen av bältros med 48 procent och PHN med 59 procent. Inte heller denna studie visade någon skillnad i effekt mellan olika åldersgrupper från 65 år upp till över 80 år.

Effektivitets- och säkerhetsdata från individer som är immunsupprimerade

Zostavax är ett levande försvagat vaccin och är kontraindicerat för personer med vissa primära och förvärvade immunbristtillstånd samt vid immunsuppressiv behandling. Eftersom de kliniska studierna uteslöt personer med olika typer av immunbrister har det senare rapporterats effektivitetsdata i studier riktade till dessa grupper. Zostavax är dock inte kontraindicerat för använd-

ning till personer som får topiska/inhalerade eller låga doser av systemiska kortikosteroider. I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning studerades immunogenicitet och säkerhetsprofil hos 206 patienter 60 år eller äldre under daglig kortikosteroidbehandling motsvarande 5–20 mg prednison. Biverkningsprofilen var i stort jämförbar med den som rapporterades i SPS-studien och antikroppssvaret mot VZV var högre i vaccingruppen än i placebogruppen.

I en omfattande retrospektiv populationsbaserad studie blev bl.a. 4 469 personer, 65 år eller äldre, med immunsuppression vaccinerade med Zostavax. Immunsuppressionen var orsakad av lymfom, leukemi eller hiv eller behandling med immunsuppressiva läkemedel inklusive orala kortikosteroider inom de närmaste sex månaderna före vaccination [23]. Incidensen av bältros minskade med 37 procent jämfört med ovaccinerade patienter.

Patienter med autoimmuna sjukdomar

I en retrospektiv kohortstudie jämfördes patienter 60 år eller äldre (medelålder 74 ± 8 år) med olika autoimmuna sjukdomar, med och utan behandling, (totalt över 463 000 patienter med pelvospondylit, inflammatorisk tarmsjukdom, psoriasis artrit, psoriasis och reumatoid artrit) [24]. Incidensen av bältros undersöktes dels de första 42 dagarna efter vaccination för bedömning av säkerheten, dels efter 42 dagar för att undersöka vaccinetts effektivitet. Mediantiden för uppföljning var 2,0 år. Bältrosincidensen minskade med 61 procent hos de vaccinerade ($n=18\,931$ varav 633 använde biologiska läkemedel exempelvis anti-TNF vid vaccinationen) jämfört med de ovaccinerade. Ingen vaccininducerad varicellainfektion observerades under de första 42 dagarna.

Patienter som ska genomgå kemoterapi

Zostavax har god kvarstående skyddseffekt även hos patienter som senare påbörjar kemoterapi mot cancer [25]. I en kohortstudie ingick 4 710 vaccinerade patienter och 16 766 ovaccinerade patienter 60 år eller äldre, som påbörjade kemoterapeutisk behandling mellan 14 dagar och 2,5 år efter vaccination. Mediantiden för uppföljning var 1,6 år. Incidensen av bältros minskade med 58 procent från 22,05 fall per 1 000 personår hos ovaccinerade till 12,87 fall per 1 000 personår hos vaccinerade. Vaccinet föreföll däremot inte ha någon skyddseffekt om det gavs inom två månader före kemoterapi.

Immunogenicitets- och säkerhetsdata från HIV-infekterade individer

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie studerades immunogenicitet och säkerhetsprofil hos 392 (295 Zostavax och 97 placebo) hivinfekterade vuxna 18 år och äldre stratifierade för > 350 respektive ≥ 200 –349 CD4+ T-celler/ μl (HIV RNA < 75 kopior/ml i mer än sex månader på stabil antiretroviral terapi). Feber och hudutslag var lika i de båda grupperna, men lokalreaktioner runt injektionsstället var vanligare i vaccingruppen (42,0 procent) än i placebogruppen (12,4 procent) liksom i andra kliniska studier [26]. Antikropps nivåerna steg i genomsnitt 1,75 gånger hos de vaccinerade. Gruppen med högre CD4+ T-celler hade högre antikropps nivåer efter vaccination.

Interaktion med andra vacciner

Influensavaccin

Zostavax kan administreras samtidigt med inaktiverat influensavaccin som separata injektioner och på olika anatomiska lokaler. I en blindad, placebo-kontrollerad studie jämfördes immunogenicitet och biverkningsprofil efter att de båda vaccinerna gavs samma dag eller med fyra veckors mellanrum till totalt 762 försökspersoner. Det var ingen skillnad i biverkningsprofil mellan grupperna och båda grupperna hade jämförbara antikropps nivåer mot både influensa och VZV [27].

Pneumokockvaccin

I en blindad, placebokontrollerad studie jämfördes immunogenicitet och biverkningsprofil efter att de båda vaccinerna gavs samma dag eller med fyra veckors mellanrum till totalt 473 försökspersoner. Det var ingen skillnad i biverkningsprofil mellan grupperna, men immunogeniciteten var reducerad med avseende på VZV-antikroppar [28].

Det cellförmedlade svaret anses spela den avgörande rollen för skyddet mot bältros och antikropps nivåerna var av underordnad betydelse. Detta stöds av en retrospektiv kohortstudie av mer än 14 366 vaccinerade över 60 år, där det visades att det inte var någon skillnad i incidens av bältros oavsett om Zostavax och pneumokockvaccinet getts samma dag eller en månad till ett år tidigare [29].

Vaccination av personer som tidigare haft bältros

Immunogenicitet och säkerheten hos Zostavax har utvärderats på personer med en känd tidigare episod av bältros mer än fem år före vaccination (n=101, 50 år eller äldre). Zostavax inducerade ett signifikant högre immunsvaret än placebo och tolererades väl av patienter med tidigare historia av bältros [30].

I en annan studie utvärderades säkerheten hos 420 personer (64 år eller äldre), som haft bältros inom 3–85 månader (80 procent inom fem år) före vaccination med Zostavax jämfört med en grupp som inte haft bältros (n=13 254). Biverkningsprofilen i de båda grupperna skilde sig inte [31].

Vaccination av VZV-seronegativa personer

Data från en klinisk studie på 27 individer över 30 år som var VZV-seronegativa eller lågt seropositiva deltagare (n = 27, 30 år eller äldre) visade att Zostavax är säkert att ge till dessa personer. Biverkningsfrekvensen var jämförbar med den för seropositiva deltagare som fått Zostavax [32].

Kan man ge en påfyllnadsdos av Zostavax?

Behov av påfyllnadsdos är inte fastställt.

För närvarande pågår en studie där 201 personer mellan 70 och 90 år, som vaccinerades i SPS-studien, har fått en andra dos av Zostavax efter tio år för att undersöka säkerhet och immunogenicitet. Som kontrollgrupp deltar 199 personer i samma ålder som inte tidigare fått Zostavax. Preliminära data visar att säkerheten var jämförbar med tidigare studier [33]. Antikropps svaret var ungefär 1,5 gånger högre sex veckor efter vaccination oberoende av om de fått en tidigare dos av Zostavax eller inte.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerade studie undersöktes immunogenicitet av två doser Zostavax givna med sex veckors mellanrum [34]. 105 vuxna 60 år eller äldre fick Zostavax och lika många fick placebo. Vaccinet gav inga allvarigare biverkningar efter andra dosen. Båda vaccindoserna inducerade VZV-specifika antikroppar och cellulärt immunsvär, som var högre än i placebogrupper efter sex veckor, men den andra dosen gav inte ett högre svar än första dosen.

Liknande resultat rapporterades från en studie där totalt 795 personer 70 år eller äldre vaccinerades med två doser med en eller tre månaders mellanrum [35].

Biverkningar och säkerhet för Zostavax

Säkerhetsdata från kliniska studier av Zostavax

Zostavax har utvärderats beträffande säkerhet på mer än 32 000 vuxna från 50 års ålder.

En större andel personer i vaccingruppen rapporterade en eller flera lokala reaktioner på injektionsstället jämfört med placebogrupper. Av dessa var frekvent rodnad (35,7 procent i vaccingruppen; 7 procent i placebogrupper), smärta eller ömhet (34,5 respektive 8,6 procent), svullnad (26,2 respektive 4,5 procent) och pruritus (7,1 respektive 1,0 procent) mycket vanliga, medan värmekänsla var vanliga hos 1,7 procent i vaccingruppen och 0,3 procent i placebogrupper. Dessa biverkningar bedömdes som milda och övergående.

I SPS-studien gjordes en noggrann biverkningsuppföljning på en representativ subgrupp. Man fann då att vaccinrelaterade systemiska biverkningar förekom oftare i vaccingruppen än i placebogrupper (209/3 345 respektive 160/3 271). Den enda statistiskt signifikanta skillnaden mellan grupperna var huvudvärk hos 1,4 procent i vaccingruppen och 0,9 procent i placebogrupper.

Frekvensen av lokalreaktioner var högre hos de mellan 50 och 59 år i ZEST-studien, 49,5 procent (48–50 procent), jämfört med 31,7 procent (28–33 procent) hos de som var 60 år eller äldre i SPS-studien [17, 19].

Allvarliga vaccinrelaterade biverkningar var sällsynta. Överkänslighetsreaktion inklusive anafylaxi var den enda allvarliga biverkning som kan hänföras till vaccinet.

Säkerhetsdata från klinisk användning av Zostavax

Mer än 21 miljoner doser av Zostavax har getts sedan det godkändes 2006. De biverkningar som rapporterats vid klinisk användning av vaccinet har varit i huvudsak liknande de som rapporterades i de kliniska studierna och finns beskrivet ovan samt i produktresumén för Zostavax.

Kan vaccinvirus ge bältros?

Vattkoppor eller bältros orsakat av vaccinationen finns beskrivet, men är sannolikt mycket ovanligt. Fram till 2014 finns det två rapporterade fall, där man kunnat påvisa vaccinvirus i hudlesioner från bältrosliknande utslag efter vaccination med Zostavax (information från Läkemedelsverket) och [36]).

Erfarenheter av andra varicellavacciner tyder på att sekundär överföring av vaccinvirus från en vaccinerad person till mottagliga individer kan före-

komma i sällsynta fall, men sekundär överföring av Zostavax har hittills aldrig påvisats.

Vilka rekommendationer finns det för vaccination med Zostavax?

Immunsupprimerade patienter

Kontraindikationer enligt produktresumén

- *Primära och förvärvade immunbristtillstånd på grund av sådana sjukdomar som: akuta och kroniska leukemier; lymfom; övriga tillstånd som påverkar benmärgen eller lymfsystemet; immunsuppression på grund av hiv/aids; cellulära immunbrister.*
- *Immunsuppressiv terapi (inklusive kortikosteroider i höga doser)*

Enligt rekommendationer från Centers for Disease Control and Prevention i USA (CDC) kan personer med leukemi i remission och som inte fått kemoterapi eller strålning de senaste tre månaderna vaccineras med Zostavax [11].

CDC rekommenderar även vaccination av hivinfekterade med antiviral behandling med stabila CD4+ T-celler > 200 eller > 15 procent av totala lymfocyter [11]. Studien beskriven på sid. 21 ger stöd till denna rekommendation.

Kan Zostavax ges samtidigt som andra vacciner?

Enligt produktresumén

- *Zostavax kan administreras samtidigt som inaktiverat influensavaccin som separata injektioner och på olika ställen på kroppen.*
- *Zostavax och 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner skall inte ges samtidigt, eftersom samtidig användning i en klinisk prövning resulterade i reducerad immunogenicitet av Zostavax.*

Baserat på resultaten från en retrospektiv kohortstudie (se sid. 22) rekommenderar CDC och Food and Drug Administration (FDA) i USA samtidig vaccination med Zostavax och 23-valent pneumokockvaccin [37].

Hur gör man i andra länder?

Införande av Zostavax har oftast föregåtts av hälsoekonomiska analyser, vilka har varit av betydelse för olika länders beslut. Beräknad kostnadseffektivitet varierar stort beroende på olika bedömningar när det gäller exempelvis skyddseffekt mot bältros på längre sikt och ålder vid vaccination, kostnad för vaccin och vaccination, kostnad för läkemedel och vård vid bältros och PHN [38].

I USA rekommenderar man allmän vaccination från 60 års ålder [11]. I samband med en uppdatering av rekommendationerna år 2014 har ACIP

beslutat att behålla dessa i avvaktan på att få mer data från långtidseffekten i populationsbaserade studier, även om det sannolikt skulle vara mer optimalt att vaccinera vid 70 år enligt en uppdaterad hälsoekonomisk analys [39]. Analysen utgick ifrån att vaccineffektiviteten kvarstår i högst tio år och då skulle flest fall av PHN förhindras om vaccinationen sker vid 70 år.

I Storbritannien rekommenderas vaccination vid 70 års ålder med catch-up till 79 års ålder, eftersom vaccinet bedöms göra mest nytta i dessa åldersgrupper [40]. Motiveringen för detta var att

- risken att få bältros och dess komplikationer med behov av sjukhusvård ökar med åldern
- vaccinets effektivitet minskar med åldern
- det är osäkert hur lång skyddseffekt vaccinet har
- effektiviteten av en påfyllnadsdos är okänd.

I Grekland rekommenderar man allmän vaccination för alla över 60 år, men med tillägget att det bara är indicerat för riskgrupper (patienter med immun-suppression, aspleni och vissa kroniska sjukdomar samt sjukvårdspersonal).

Frankrike har ännu inte infört vaccination, men högsta rådgivande gruppen för folkhälsa (Haut Conseil de la Santé Publique) rekommenderar vaccination mellan 65 och 74 år med catch-up mellan 75 och 79 år under de första åren¹. Denna rekommendation är bl.a. baserad på en hälsoekonomisk analys, som visade att det var mest optimalt att vaccinera personer mellan 70 och 79 år [41]. Vaccination från 65 år var nästan lika kostnadseffektivt och kan då samordnas med det nationella influensavaccinationsprogrammet.

¹ www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportdomaine?clefr=389

Framtiden

Zostavax

Mer data om vaccinets långtidseffekt och effekten av en påfyllnadsdos behövs. Dessutom behövs mer kunskap om säkerhet och effekt av vaccinet i de grupper, där det för närvarande är kontraindicerat.

Vaccin under utveckling

Rekombinant VZV-kandidatvaccin

Ytterligare ett potentiellt vaccin mot bältros genomgår för närvarande kliniska studier. Det är ett rekombinant subenhetsvaccin som är utvecklat av GlaxoSmithKline. Vaccinet består av glykoprotein E (gE), som finns både på varicella zoster-viruspartikeln och på VZV-infekterade celler. För att inducera tillräckligt höga immunsvår har ett adjuvant, (AS01_B) inkluderats i vaccinet.

För närvarande pågår fas III-studier med drygt 30 000 deltagare 50 år och äldre, varav cirka 2 000 från Sverige. Dessa studier beräknas vara avslutade under 2015.

Fördelen med detta vaccin är att det också skulle kunna ges till immunsupprimerade patienter.

Referenser

1. Persson, A, Bergstrom, T, Lindh, M, Namvar, L, Studahl, M. Varicella-zoster virus CNS disease--viral load, clinical manifestations and sequels. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009; 46(3):249-53.
2. Langan, SM, Minassian, C, Smeeth, L, Thomas, SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(11):1497-503.
3. Farmakoterapi vid herpes simplex-, varicella- och herpes zosterinfektioner – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005; 16(4):34-47.
4. Brisson, M. Herpes zoster: review of evidence. SAGE Working Group on varicella and herpes zoster. 2014 [cited; Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_SAGE_April_VZV_Brisson_HZ.pdf?ua=1
5. Brisson, M, Edmunds, WJ, Law, B, Gay, NJ, Walld, R, Brownell, M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001; 127(2):305-14.
6. Johnson, RW, Bouhassira, D, Kassianos, G, Leplege, A, Schmader, KE, Weinke, T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC medicine*. 2010; 8:37.
7. Gauthier, A, Breuer, J, Carrington, D, Martin, M, Remy, V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2009; 137(1):38-47.
8. Svahn, A, Berggren, J, Parke, A, Storsaeter, J, Thorstensson, R, Linde, A. Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006; 37(2):118-23.
9. Studahl, M, Petzold, M, Cassel, T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:586.
10. Nilsson, J, Cassel, T, Lindquist, L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. ISPOR 16th Annual European Congress. Dublin; 2013.
11. Harpaz, R, Ortega-Sanchez, IR, Seward, JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(Rr-5):1-30; quiz CE2-4.
12. Hernandez, PO, Javed, S, Mendoza, N, Lapolla, W, Hicks, LD, Tyring, SK. Family history and herpes zoster risk in the era of shingles vaccination. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011; 52(4):344-8.
13. Hicks, LD, Cook-Norris, RH, Mendoza, N, Madkan, V, Arora, A, Tyring, SK. Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study. *Archives of dermatology*. 2008; 144(5):603-8.
14. Liu, C, Wang, C, Glesby, MJ, D'Souza, G, French, A, Minkoff, H, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy and its adherence on herpes zoster incidence: a longitudinal cohort study. *AIDS research and therapy*. 2013; 10(1):34.

15. Forbes, HJ, Bhaskaran, K, Thomas, SL, Smeeth, L, Clayton, T, Langan, SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014; 348:g2911.
16. Williams, WW, Lu, PJ, O'Halloran, A, Bridges, CB, Pilishvili, T, Hales, CM, et al. Noninfluenza vaccination coverage among adults - United States, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(5):95-102.
17. Oxman, MN, Levin, MJ, Johnson, GR, Schmader, KE, Straus, SE, Gelb, LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005; 352(22):2271-84.
18. EUnetHTA. Zostavax for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pilot assessment using the draft core model for rapid relative effectiveness assessment. Netherlands: Health Care Insurance Board 2013.
19. Schmader, KE, Levin, MJ, Gnann, JW, Jr., McNeil, SA, Vesikari, T, Betts, RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7):922-8.
20. Morrison, VA, Johnson, GR, Schmader, KE, Levin, MJ, Zhang, JH, Looney, DJ, et al. Long-Term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2014.
21. Sutradhar, SC, Wang, WW, Schlienger, K, Stek, JE, Xu, J, Chan, IS, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2009; 16(5):646-52.
22. Tseng, HF, Smith, N, Harpaz, R, Bialek, SR, Sy, LS, Jacobsen, SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011; 305(2):160-6.
23. Langan, SM, Smeeth, L, Margolis, DJ, Thomas, SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med*. 2013; 10(4):e1001420.
24. Zhang, J, Delzell, E, Xie, F, Baddley, JW, Spettell, C, McMahan, RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis research & therapy*. 2011; 13(5):R174.
25. Tseng, HF, Tartof, S, Harpaz, R, Luo, Y, Sy, LS, Hetcher, RC, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(7):913-9.
26. Benson, C, Hua, L, Andersen, J, Jiang, J, Bossolo, D, Annunziato, P. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle; 2012.
27. Kerzner, B, Murray, AV, Cheng, E, Ifle, R, Harvey, PR, Tomlinson, M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007; 55(10):1499-507.
28. MacIntyre, CR, Egerton, T, McCaughey, M, Parrino, J, Campbell, BV, Su, SC, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin*. 2010; 6(11):894-902.
29. Tseng, HF, Smith, N, Sy, LS, Jacobsen, SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2011; 29(20):3628-32.

30. Mills, R, Tyring, SK, Levin, MJ, Parrino, J, Li, X, Coll, KE, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine*. 2010; 28(25):4204-9.
31. Morrison, VA, Oxman, MN, Levin, MJ, Schmader, KE, Guatelli, JC, Betts, RF, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis*. 2013; 208(4):559-63.
32. Macaladad, N, Marcano, T, Guzman, M, Moya, J, Jurado, F, Thompson, M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*. 2007; 25(11):2139-44.
33. Levin, M, Schmader, K, Zerbe, G, Weinberg, A, Su, S, Chen, L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a booster dose of zoster vaccine administered ≥ 10 years after a first dose compared with a first dose of zoster vaccine. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul; 2013.
34. Vermeulen, JN, Lange, JM, Tyring, SK, Peters, PH, Nunez, M, Poland, G, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine*. 2012; 30(5):904-10.
35. Vesikari, T, Hardt, R, Rumke, HC, Icardi, G, Montero, J, Thomas, S, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax(R)) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013; 9(4):858-64.
36. Tseng, H, Schmid, S, Harpaz, R, LaRussa, P, Holmquist, K, Radford, K. Assessment of the accuracy of clinical diagnosis of herpes zoster by polymerase chain reaction. *ID Week*. San Francisco; 2013.
37. Wyman, MJ, Stabi, KL. Concomitant administration of pneumococcal-23 and zoster vaccines provides adequate herpes zoster coverage. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(7-8):1064-8.
38. Kawai, K, Preaud, E, Baron-Papillon, F, Largeron, N, Acosta, CJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: a critical review. *Vaccine*. 2014; 32(15):1645-53.
39. Hales, CM, Harpaz, R, Ortega-Sanchez, I, Bialek, SR. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(33):729-31.
40. van Hoek, AJ, Gay, N, Melegaro, A, Opstelten, W, Edmunds, WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009; 27(9):1454-67.
41. Bresse, X, Annemans, L, Preaud, E, Bloch, K, Duru, G, Gauthier, A. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2013; 13(3):393-406.